

**Viðauki II**  
**Vísindalegar niðurstöður**

## Vísindalegar niðurstöður

Í júlí 2019 gáfu niðurstöður einkarannsóknarstofu í Bandaríkjunum til kynna að ranitidín geti myndað NDMA sem niðurbrotsefni. Í ágúst 2019 sýndu frumniðurstöður úr slembiúrtaki og prófunum opinberra rannsóknarstofa í lyfjaeftirliti á ranitidíni API framleiðslulotum og endanlegri vöru fáanlegri í ESB, magn NDMA á bili sem olli áhyggjum m.t.t. meginreglna ICH-M7. Auk þess voru gerðar rannsóknir á tilraunarstofu með ranitidín lausnir með mismunandi pH-gildum með og án nítríts til að meta hvort svipuð pH-gildi og prófuð voru í lifandi veru myndu leiða til myndunar NDMA. Þótt notað magn nítríts væri langt yfir því sem venjulega er til staðar í maga manns, virðast niðurstöðurnar gefa til kynna að NDMA gæti myndast úr ranitidíni við súrt pH-gildi þegar nítrít er til staðar. Byggt á greiningarniðurstöðum tiltækum við upphaf tilvísunarferlisins, virtist sem NDMA gæti einnig myndast úr ranitidíni við ákveðnar greiningaraðferðir, sérstaklega þær sem nota hátt hitastig.

Á heildina litið var talið mögulegt að NDMA gæti myndast við ákveðin skilyrði þegar DMA sem losað er úr ranitidíni er útsett fyrir nítrít uppsprettu (t.d. natríumnítrít).

Framkvæmdastjórn ESB taldi nauðsynlegt að meta mikilvægi þessara niðurstaðna, mögulegar frumorsakir og áhrif þeirra á sambandið á milli ávinnings og áhættu fyrir lyfin sem innihalda ranitidín.

Í ljósi ofangreinds setti framkvæmdastjórn ESB þann 12. september 2019 af stað tilvísunarferli samkvæmt grein 31 í tilskipun 2001/83/EC til að meta mikilvægi þessara niðurstaðna, mögulegar frumorsakir og áhrif þeirra á sambandið á milli ávinnings og áhættu fyrir lyf sem innihalda ranitidín og grípa til nauðsynlegra ráðstafana eins og þörf er á.

## Almenn samantekt á vísindalegu mati

NDMA er áhrifaríkur stökkbreytandi krabbameinsvaldur í fjölda mismunandi dýrategunda og á grundvelli gagna um dýr, er NDMA flokkað af Alþjóðakrabbameinsrannsóknarstofnuninni sem „líklegur krabbameinsvaldur í mönnum“. Þrátt fyrir að áhrif NDMA á heilsu manna séu einungis byggð á rannsóknum á dýrum, þá er skynsamlegt að álykta að áhrif sem sjást í dýrum geti einnig átt sér stað í mönnum.

Næstum allar framleiðslulotur af ranitidíni API og lyfjum sem hafa verið prófuð fyrir NDMA, innihalda NDMA yfir 0,16 milljónarhlutum, sem er byggt á viðunandi inntöku á 96 ng/dag yfir líftíma og hámarks daglegum ranitidín skammti upp á 600 mg yfir líftíma. Ennþá vantar nauðsynlegar upplýsingar tengdar tilvist NDMA í endanlegu lyfi, þ.m.t. myndun NDMA sem niðurbrotsefni og/eða myndefni. Áhættan af mengun af völdum mögulega krabbameinsvaldandi nítrósamínnum, sérstaklega með NDMA, sem er yfir viðunandi daglegri inntöku, er óráðin.

Byggt á skoðun allra tiltækra gagna um öryggi og skilvirkni og viðbótarupplýsingum sem fengust við munnlegar skýringar, álitur Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) að ekki sé hægt að segja til um áhættuna á tilvist NDMA á nákvæman hátt á þessu stigi og því séu einu viðunandi ráðstafanirnar til að lágmarka áhættu að forðast notkun lyfja sem innihalda ranitidín þar til leyst hefur verið úr ofangreindri óvissu. Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) komst að þeirri niðurstöðu að sambandið á milli ávinnings og áhættu fyrir lyf sem innihalda ranitidín sé neikvætt í ljósi þeirrar óvissu um frumorsakir tilvistar NDMA í virka efninu og lyfjum, og í ljósi þeirrar staðreyndar að ekki sé hægt að útiloka áhættuna á innrænni myndun NDMA í kjölfar inngjafar ranitidíns í sjúklinga á þessu stigi.

Finna þarf svör við þessum atriðum sem tengjast myndun NDMA sem niðurbrotsefnis og/eða myndefnis og möguleikanum á innrænni myndun. Þar af leiðandi hefur Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) lagt til að innkalla öll markaðsleyfi fyrir lyf sem innihalda ranitidín. Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) tók fram að aðrir meðferðarvalkostir en ranitidín eru tiltækir.

Til að aflétta innköllun markaðsleyfis verður að uppfylla öll eftirfarandi skilyrði:

- markaðsleyfishafinn skal framkvæma rannsókn á mögulegri innrænni myndun og sýna fram á að hún styðji jákvætt samband á milli ávinnings og áhættu,
- setja skal inn í markaðsleyfisgögnin nægilega takmörkun til að stjórna tilvist nítrósamína og
- koma á fót eftirlitsáætlun.
- Takmörkin við útgáfu verða að byggjast á hámarks daglegum skammti af hreinu ranitidíni og taka tillit til íkomuleiðar í samræmi við ICH M7(R1) leiðbeiningarnar, með hámarks daglegri inntöku af NDMA upp á 96 ng/dag. Þessi takmörk við útgáfu ættu að taka tillit til allrar aukningar á NDMA magni sem vart verður við í stöðugleikarannsóknnum. Markaðsleyfishafinn skal einnig útvega gögn úr framleiðslulotum fyrir lyfið til að sýna fram á að eftirlit sé með niðurbroti lyfjaefnisins allan endingartímann.

ICH M7(R1) leiðbeiningarnar setja fram meginatriði fyrir ákvörðun takmarka fyrir stökkbreytandi / DNA-gagnverkandi mengun. N-nítrósamín tilheyrir „cohort of concern“ efnasamböndum í þessum leiðbeiningum. Byggt á meginatriðum ICH M7 var dagleg útsetning fyrir NDMA upp á 96 ng áður sett sem viðunandi inntaka, sem er tengist aukinni hættu á æxli upp á 10-5. Sé gert ráð fyrir að daglegur skammtur af 600 mg yfir líftíma (eða lengur en 10 ár) þá leiðir þessi viðunandi inntaka til takmörkunar upp á 0,16 milljónarhluta í lyfjum sem innihalda ranitidín.

Takmörk byggð á viðunandi inntöku myndu vera réttlætanleg út frá eiturefnafræðilegu sjónarmiði þar sem umfram hættu á æxli myndi ekki fara yfir 10-5 (eða 1:100.000 sjúklingar). Með tilliti til þess að NDMA er niðurbrotsefni er ólíklegt að neðri mörk náist í tilfelli ranitidíns. Þetta er ólíkt tilfelli sartanlyfjanna þar sem breyting á aðferðum við nýmyndun gátu hindrað myndun N-nítrósamína nægilega vel.

Þessi takmörk eru byggð á útsetningu yfir líftíma. „Styttra en líftími“ nálgunin sem myndi fela í sér leiðréttingarþátt sem leiðir til hærri takmarka er ekki ásættanleg í ljósi hættunnar af völdum NDMA, óskýrs niðurbrotsferlis, ávinnings af ranitidíni og mögulegrar endurtekinnar notkunar í gegnum lífið eða langvinnrar notkunar.

Markaðsleyfishafar ættu einnig að koma á fót eftirlitsáætlun sem ætti að innihalda núverandi og væntanlegar ráðstafanir til að lágmarka hættuna á myndun/mengun af öllum nítrósamínum (t.d. breytingar á framleiðsluferli, innleiðing viðeigandi kröfulýsinga og þróun viðeigandi aðferða, ráðstafana á staðnum og búnaðar, eins og hreinsunaraðferðir, umhverfiseftirlit) og stjórna öllum framtíðarbreytingum sem gætu haft áhrif á þessa áhættu (t.d. breyting á birgja, breytingar á framleiðsluferlum, breytingar á umbúðum).

Sem hluti af eftirlitsáætluninni ætti markaðsleyfishafinn að innleiða allar nauðsynlegar breytingar til að stjórna hættunni á tilvist N-nítrósamína og til að lágmarka eins og hægt er tilvist þeirra undir takmörkunum á grundvelli viðunandi inntöku.

### **Endurskoðunarferli**

Í framhaldi af innleiðingu álitis Sérfræðinganevndar Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) á meðan á fundinum í apríl 2020 PRAC stóð, þá lýsti einn markaðsleyfishafi yfir að hann væri ósammála upphaflegu álitu Sérfræðinganevndar Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP), og svo kröfunni um endurskoðun, og hefur rökstuðningur fyrir endurskoðun verið lagður fram af S.A L.F.

Sérfræðinganevnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) staðfesti að hún hefði skoðað gögnin í heild sem lögð voru fram af markaðsleyfishöfum í samhengi við upphaflegt tilvísunarferli. Samt sem áður, að gefnum nákvæmum rökstuðningi sem markaðsleyfishafinn veitti, þá framkvæmdi Sérfræðinganevnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (GHMP) nýtt mat á þeim gögnum sem í boði voru í samhengi við endurskoðunina.

## **Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) á grundvelli endurskoðunar**

### **Klínísk sjónarmið**

Það er vísindalega líklegt að undirliggjandi sjúkdómar auka líkur á maga- og briskirtilskrabbameini í sjúklingum sem fá meðferð með H2-nema í gagnvirkra vöðva. Áhrif NDMA á heilsu manna er þar af leiðandi byggð á rannsóknum á dýrum. Skemmdir á samsetningu erfðaefna í rannsóknum á dýrum eiga einnig við í mannfólki, og það er trúverðugt að áætla að áhrifin sem sjá má á dýrum komi einni fram hjá mannfólki eftir útsetningu fyrir viðunandi miklu magni af þessu nítrósamíni. Burt séð frá útsetningu í gegnum ranitidín þegar það inniheldur NDMA sem mengun, þá er ekki hægt að útiloka að þessi aukna útsetning fyrir NDMA gæti verið vegna innrænnar myndunar á NDMA frá ranitidíni. Það ætti að skoða þetta sem viðbótaráhættuhluta sem bætast við heildaráhættu æxlis sem tengist bakgrunnsútsetningu fyrir nítrósamíni. Samt sem aður, þá er hvaða mögulega krabbameinsáhætta sem er vegna útsetningu fyrir NDMA tengd notkun á ranitidíni á lægra stigi og mun örugglega ekki greinast með hefðbundnum rannsóknum á dýrum eða farsóttarfræðirannsóknum sem taka tillit til leyndar upphafs krabbameins og að hvaða mögulega krabbameinsáhætta sem er vegna útsetningar fyrir NDMA og tengist notkun ranitidíns er á lægra stigi ef borið er saman við bakgrunn krabbameinsáhættu yfir líftíma. Ekki hægt að útiloka fræðilega áhættu þar sem farsóttarfræðileg eða klínísk gögn rannsókna gáfu ekki í skyn aukna áhættu á krabbameini í mannfólki eftir notkun ranitidíns.

### **Stytttri en líftími nálgun**

Þegar skoðuð er tillaga markaðsleyfishafa til þess að nota stytttri en líftími nálgunina og tekið er tillit til notkunartíma Ranitidíns S.A.L.F., þá endurstaðfesti Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) skoðun sína um að þessi nálgun sé einungis samþykkt fyrir N-nítrósamín manganir í sérstökum tilfellum. Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) auðkenndi ekki slík sérstök tilfelli í þessu máli. Það kemur einnig fram að það sé óvissa um mögulega innræna myndun á NDMA frá inntöku ranitidíns, sem kemur í veg fyrir notkun stytttri en líftími nálgunarinnar.

Í samkomulagi við fyrra álit Sérfræðinganefndar Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP), þá er takmark fyrir NDMA í ranitidíni byggt á hámarks daglegum skammti, og ef gert er ráð fyrir útsetningu í gegnum lífið, talið vísindalega sterkt. Þegar tímalengdin er stytttri, þá myndi þetta draga enn frekar úr raunverulegri áhættu fyrir sjúklinga, en ekki gera ráð fyrir að setja hærra takmörk. Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) skýrði einnig frá því að fyrir hverja einstaka skammtagjöf, með tilliti til takmarks NDMA upp á 96 ng/dag og 50 mg einstakan skammt sem notaður er í stillingu fyrir einstaka skammtagjöf áður en aðgerð fer fram og til að koma í veg fyrir Mendelson heilkenni, þá myndi takmarkið vera 1,92 milljónarhlutar af NDMA.

NDMA er ekki einungis til staðar í endanlegum ranitidín vörum sem mengun heldur virðist einnig aukast yfir tímann sem afleiðing af niðurbroti virka efnisins yfir geymslutíma endanlegu vörunnar. Að auki þá er ekki hægt að útiloka möguleikann á því að upp komi innræn myndun NDMA frá veitingu ranitidíns. Mat á klínísku öryggi vara sem innihalda ranitidín er þar af leiðandi ekki hægt að skýra og framkvæma skal frekari rannsóknir er varða innræna myndun NDMA.

Vegna ástæðna hér að ofan taldi Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn að ekki væri hægt að samþykkja tillögu markaðsleyfishafa um notkun stytttri en líftíma nálgunarinnar vegna þeirra ástæðna sem útskýrðar eru í málsgreinunum hér að ofan, og að hvaða takmarkanir sem er - þegar fullnægjandi gögn um niðurbrot eru í boði - skuli fylgja útsetningu fyrir lífstíð, þ.e. 96 ng NDMA/dag.

## **Notkun ranitidíns utan meltingarvegar einungis til að fyrirbyggja Mendelson heilkenni**

Markaðsleyfishafinn lagði fram sem aðra leið til að skilgreina NDMA fyrir vörurnar þeirra sem byggja á styttri en líftíma nálguninni, að takmarka núverandi meðferðarvísbendingar einungis við forlyfjagjöf við svæfingu/deyfingu til þeirra sjúklinga sem eiga á hættu að þróa með sér sýrusogsheilkenni (Mendelson heilkenni). Markaðsleyfishafinn hélt fram að þar sem að um sé að ræða einstaka skömmtun, að þá skipti innihald nítrósamíns ekki máli.

Í þessu endurskoðunarferli var eina ráðstöfunin til að lágmarka áhættu sem var auðkennd af markaðsleyfishafanum til þess að lágmarka útsetningu fyrir NDMA, að takmarka notkun ranitidíns við einstaka skammtagjöf sem forlyfjagjöf við svæfingu/deyfingu til þeirra sjúklinga sem eiga á hættu að þróa með sér sýrusogsheilkenni (Mendelson syndrome). Eins og kemur fram hér að ofan, þá myndi ráðstöfunin sem kynnt er draga úr útsetningu en ekki áhættunni fyrir sjúklingana sem eru útsettir. Þar að auki auðkenndi Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn ekki óvenjulegar aðstæður fyrir þessa vísbendingu sem myndi réttlæta styttri en líftíma nálgunina í þessari uppsetningu, vegna sömu ástæðna og ræddar hafa verið hér að ofan.

Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn taldi of mikla óvissu vera til staðar varðandi áhættu af innrænni NDMA myndun frá ranitidíni og niðurbroti yfir tímann frá virka efninu sem leiðir til NDMA. Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) taldi að þessar áhættur hefðu meira vægi en kostirnir, og þar af leiðandi staðfesti Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) upphaflegu stöðu sína um að sambandið á milli ávinnings og áhættu í allri framsetningu ranitidíns (þ.m.t. utan meltingarvegar) er neikvætt eins og staðan er í dag.

Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn viðurkenndi hins vegar rök markaðsleyfishafa um að áhættan gæti verið minni við notkun ranitidíns þegar því er skammtað utan meltingarvegar í einstökum lágum skammti. Rökstuðningurinn fyrir þessu er að það gæti verið líklegt að með lægri skömmtum sem gefnir eru (og í einstakri notkun), þá eru lægri gildi vegna mögulegrar innrænnar myndunar NDMA í nýrum í þessari klínísku uppsetningu vegna lágrar útsetningar sem fylgir einstakri skömmtun. Þar af leiðandi er ekki hægt að útiloka að möguleg áhætta af einni notkun er mjög lág eða smávægileg.

Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn samþykkti að taka þennan þátt inn í kröfurnar til þess að koma á jákvæðu sambandi á milli ávinnings og áhættu og til að aðlaga vætanleg gögn sem leggja á fram til þess að réttlæta jákvætt samband á milli ávinnings og áhættu. Þar af leiðandi krefst 1<sup>sta</sup> skilyrði fyrir því að aflétta brottrekstri lyfja sem innihalda ranitidín fyrir einstaka notkun utan meltingarvegar einungis þess að markaðsleyfishafinn ræði gildi innrænnar myndunar NDMA sem byggir á þessum vörum hér að neðan:

1. Til þess að styðja við jákvætt samband á milli ávinnings og áhættu þessara vara þá skal markaðsleyfishafinn ræða gildi innrænnar myndunar NDMA sem byggir t.d. á gögnum um innræna myndun NDMA í mannfólki frá ranitidíni, viðbótartilraunagögnum (*á tilraunastofu/í lifandi veru*) eða skriflegum gögnum.

Þessi önnur skilyrði sem krafist er í upphaflegu skrefi þessa ferlis skal viðhalda fyrir allar vörur:

2. „Setja ætti takmörk fyrir NDMA í tilgreiningu samþykktar lyfsins. Þessi takmörk ættu að taka tillit til allrar aukningar á magni NDMA sem vart verður við í stöðugleikarannsóknnum. Takmörkin við lok endingartíma eiga að byggjast á hámarks daglegum skammti af hreinu Ranitidíni og taka tillit til íkomuleiðar í samræmi við ICH M7(R1), með hámarks daglegri inntöku af NDMA upp á 96 ng/dag.
3. Sýna skal fram á að farið sé eftir takmörkum fyrir NDMA til loka endingartíma lyfsins með viðeigandi gögnum úr framleiðslulotum lyfsins.

4. Markaðsleyfishafinn skal innleiða eftirlitsáætlun varðandi N-nítrósamín fyrir lyf sem innihalda ranitidín.“

Fyrir öll önnur tilvik (munnlega framsetningu eða aðrar vísbendingar um framsetningu utan meltingarveggar), þá skal 1<sup>sta</sup> skilyrði fyrir því að aflétta brottrekstri sem samþykkt var á upphaflegu stigi tilvísunarinnar taka til:

1. „Markaðsleyfishafi skal senda inn meginleg gögn um innræna myndun NDMA í mönnum frá ranitidíni og sýna fram á hvort niðurstöðurnar styðji jákvætt samband á milli ávinnings og áhættu fyrir lyfið.“

#### **Lokasamband á milli ávinnings og áhættu**

Þann 3. júní 2020 lagði einn markaðsleyfishafinn (S.A.L.F.) fram nákvæman rökstuðning fyrir endurskoðun á upphaflegu álitu Sérfræðinganevndar Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP).

Eftir að Sérfræðinganevnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) hafði farið yfir rökstuðninginn frá markaðsleyfishafanum og möguleg klínísk öryggisgögn þá staðfesti hún sína fyrri ákvörðun um að það séu engar sannanir um orsakatengsl á milli ranitidín meðferðar og þróunar krabbameins í sjúklingum og að þ.a.l. þurfi ekki að breyta samsvarandi staðhæfingu. Samt sem áður þá er hvaða mögulega áhætta sem er á krabbameini vegna útsetningar fyrir NDMA tengd við ranitidín notkun á mjög lágu stigi og mun mjög líklega ekki greinast með hefðbundnum rannsóknum á dýrum eða farsóttarfræðirannsóknum. Ekki er hægt að útiloka fræðilega áhættu þar sem farsóttarfræðileg eða klínísk rannsóknargögn gáfu ekki í skyn aukna áhættu á krabbameini í mannfólki eftir notkun ranitidíns.

Byggt á öllum þeim gögnum sem í boði eru og eftir að hafa vandlega metið rökin fyrir endurskoðun, þá staðfesti Sérfræðinganevnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) að styttri en líftími nálgunin er ekki viðeigandi til þess að réttlæta meira magn NDMA í lyfjum sem innihalda ranitidín.

Engin önnur ráðstöfun til lágmörkunar áhættu heldur en að takmarka notkun sem einstök skömmtun fyrir forlyfjagjöf við deyfingu/svæfingu til þeirra sjúklinga sem hafa á hættu á að þróa með sér sýrusogsheilenni (Mendelson heilkenni) var auðkennd af markaðsleyfishafanum. Samt sem áður, á meðan styttri tímalengd myndi draga enn frekar úr raunverulegri áhættu fyrir sjúklinga, heimilar þetta ekki að hægt sé að setja hærra takmörk.

Þess vegna, með tilliti til óvissu um áhættu af innrænni NDMA myndun frá ranitidíni og niðurbroti yfir tíma frá virka efninu sem leiðir til NDMA, þá taldi Sérfræðinganevnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) að áhættan sem tengdist viðurvist NDMA í vörum sem innihalda ranitidín væri meiri en ávinningurinn. Þar af leiðandi telur Sérfræðinganevnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) að sambandið á milli ávinnings og áhættu fyrir allar lyfjavörur sem innihalda ranitidín sé neikvætt.

Sérfræðinganevnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) taldi að fyrir einstaka notkun IV framsetningar, þá gæti það verið líklegt að með lægri skömmtum sem gefnir eru (og í einstakri notkun), þá eru lægri gildi vegna mögulegrar innrænnar myndunar NDMA í nýrum vegna minni útsetningar sem fylgir einstakri skömmtun. Sérfræðinganevnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) endurskoðaði skilyrði fyrir því að aflétta brottrekstri MA til þess að taka þennan hluta til greina fyrir þessar sérstöku lyfjavörur.

#### **Rök fyrir álitu Sérfræðinganevndar Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP)**

Þar sem,

- Sérfræðinganevnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) skoðaði starfshættina samkvæmt 31. grein tilskipunar 2001/83/EC fyrir lyf sem innihalda ranitidín.

- Prófanir framkvæmdar af markaðsleyfishöfum, API framleiðendum, opinberum rannsóknarstofum lyfjaeftirlits og alþjóðlegra lögbærra yfirvalda sýndu að NDMA, flokkað af Alþjóðakrabbameinsrannsóknarstofnuninni sem „líklegur krabbameinsvaldur í mönnum“ (flokkur 2A af krabbameinsvöldum), fannst í næstum öllum framleiðslulutum af ranitidíni lyfjaefnum og lyf voru yfir ásættanlegu magni samkvæmt prófunum byggt á núverandi meginreglum settum fram í ICH M7 (R1).
- Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) fór yfir öll tiltæk gögn til að meta mögulegar frumorsakir sem gætu leitt til tilvistar NDMA í ranitidín lyfjaefninu og lyfi. Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) skoðaði einnig rökstuðning sem lagður var fram af markaðsleyfishafa (S.A.L.F) sem grundvöllur fyrir beiðni þeirra um endurskoðun á álit Sérfræðinganefnar Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP).
- Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) komst að þeirri niðurstöðu að NDMA er ekki aðeins til staðar í lyfjum sem innihalda ranitidín sem mengun sem gæti myndast við framleiðsluferlið, heldur einnig vegna niðurbrots ranitidíns sem lyfjaefnis. Eins og er hefur niðurbrot ranitidíns í lyfjaefnum ekki verið auðkennt nægilega vel.
- Auk þess komst Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) að þeirri niðurstöðu að ekki væri hægt á þessu stigi að útiloka hættuna á innrænni myndun NDMA í kjölfar inngjafar ranitidíns og framkvæma ætti frekari rannsókn.
- Meðan faraldsfræðileg eða klínísk tilraunagögn gáfu ekki til kynna aukna hættu á krabbameini í mönnum eftir notkun ranitidíns, er ekki hægt að útiloka áhættuna, þar sem mögulegt er að ekki sé hægt að greina slíka áhættu í núverandi tiltækum gögnum.
- Umfang myndunar NDMA sérstaklega vegna niðurbrots lyfjaefnisins og mögulegrar innrænnar myndunar er alvarlegt áhyggjuefni varðandi öryggi lyfja sem innihalda ranitidín. Í ljósi þeirrar óvissu sem er um tilvist NDMA í lyfinu, áhættunnar á myndun *í lifandi veru* auk umfangs þess, gat Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) ekki komið auga á aðrar ráðstafanir til lágmarkunar áhættu en að forðast notkun þess sem gæti lágmarkað áhættuna niður á ásættanlegt stig á þessu stigi. Þess vegna áleit Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) að áhættan í tengslum við tilvist NDMA í lyfjum sem innihalda ranitidín væri meiri en ávinningurinn. Þar að auki, vegna áhyggjuefnis hér að ofan, þá studdi Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) ekki notkun styttri en líftími nálgunarinnar til að setja upp framtíðar takmörkun NDMA fyrir ranitidín.
- Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) taldi að fyrir einstaka notkun framsetningar utan meltingarveggar, þá gæti það verið líklegt að það væru lægri gildi vegna mögulegrar innrænnar myndunar NDMA í nýrum vegna minni útsetningar sem fylgir einstakri skömmtun.

### **Álit Sérfræðinganefnar Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP)**

Þar af leiðandi telur Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) að samband áhættu og ávinnings fyrir lyf sem innihalda ranitidín sé ekki hagstætt.

Þess vegna, samkvæmt grein 116 tilskipunar 2001/83/EC, mælir Sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) með innköllun markaðsleyfa fyrir lyf sem innihalda ranitidín.

Til að innköllun lyfja sem innihalda ranitidín verði aflétt skal markaðsleyfishafi senda inn:

Fyrir lyfjavörur sem innihalda ranitidín fyrir einstaka notkun:

1. Til þess að styðja við jákvætt samband á milli ávinnings og áhættu þessara vara þá skal markaðsleyfishafinn ræða gildi innrænnar myndunar NDMA sem byggir t.d. á gögnum um innræna myndun NDMA í mannfólki frá ranítidíni, viðbótartilraunargögn (á tilraunastofu/í lifandi veru) eða skriflegum gögnum.
2. Setja ætti takmörk fyrir NDMA í gæðalýsingu lokasamþykktar lyfsins. Þetta takmark ætti að taka tillit til greina allrar aukningar á magni NDMA sem vart verður við í stöðugleikarannsóknum. Takmörkin við lok endingartíma eiga að byggjast á hámarks daglegum skammti af hreinu Ranítidíni og taka tillit til íkomuleiðar í samræmi við ICH M7(R1), með hámarks daglegri inntöku af NDMA upp á 96 ng/dag.
3. Sýna skal fram á að farið sé eftir takmörkum fyrir NDMA til loka endingartíma lyfsins með viðeigandi gögnum úr framleiðslulotum lyfsins.
4. Markaðsleyfishafinn skal útfæra eftirlitsáætlun varðandi N-nítrósamín fyrir lyf sem innihalda ranítidín.

#### Fyrir allar aðrar vörur sem innihalda ranítidín

1. Markaðsleyfishafi skal senda inn megindeleg gögn um innræna myndun NDMA í mönnum frá ranítidíni og sýna fram á hvort niðurstöðurnar styðji jákvætt samband á milli ávinnings og áhættu fyrir lyfið.
2. Setja ætti takmark fyrir NDMA í gæðalýsingu lokasamþykktar lyfsins. Þetta takmark ætti að taka tillit til greina allrar aukningar á magni NDMA sem vart verður við í stöðugleikarannsóknum. Takmörkin við lok endingartíma eiga að byggjast á hámarks daglegum skammti af hreinu Ranítidíni og taka tillit til íkomuleiðar í samræmi við ICH M7(R1), með hámarks daglegri inntöku af NDMA upp á 96 ng/dag.
3. Sýna skal fram á að farið sé eftir takmörkum fyrir NDMA til loka endingartíma lyfsins með viðeigandi gögnum úr framleiðslulotum lyfsins.
4. Markaðsleyfishafinn skal útfæra eftirlitsáætlun varðandi N-nítrósamín fyrir lyf sem innihalda ranítidín.